

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL  
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

PARIS

(11) N° de publication :

**2 264 531**

(A n'utiliser que pour les  
commandes de reproduction).

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

**N° 75 08701**

(54) (Polyalcoxy-phényl)-4 pyrrolidinones-2 et médicaments qui en contiennent.

(51) Classification internationale (Int. Cl.<sup>2</sup>). A 61 K 31/40; C 07 D 207/24.

(22) Date de dépôt ..... 20 mars 1975, à 14 h 44 mn.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *Demande de brevet déposée en République Fédérale d'Allemagne le 20 mars 1974, n. P 24 13 935.3 au nom de la demanderesse.*

(41) Date de la mise à la disposition du public de la demande ..... B.O.P.I. — «Listes» n. 42 du 17-10-1975.

(71) Déposant : Société dite : SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT. Société par actions, résidant en République Fédérale d'Allemagne.

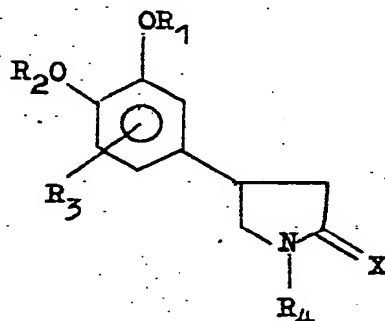
(72) Invention de :

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : André Casanova.

La présente invention concerne des (poly-  
alcoxy-phényl)-4 pyrrolidinones-2 et leur préparation: Elle a  
trait également aux médicaments renfermant de telles pyrro-  
lidinones substituées à titre de substances actives.

Les nouveaux composés sont plus précisément  
des (polyalcoxyphényl)-pyrrolidinones-2, racémiques ou optique-  
ment actives, qui répondent à la formule générale I



dans laquelle

$R_1$  et  $R_2$

représentent chacun, indépendamment  
l'un de l'autre, un radical hydro-  
carboné contenant au plus 18 atomes  
de carbone ou un radical alkyle  
contenant de 1 à 5 atomes de carbone,  
qui porte un ou plusieurs substituants  
pris dans l'ensemble comprenant les  
halogènes, les groupes hydroxy, les  
groupes carboxy, les radicaux alcoxy,  
les radicaux alcoxycarbonyles, les  
radicaux carbamoyles et les groupes  
amino éventuellement substitués,  
ou encore

$R_1$  et  $R_2$

peuvent former ensemble un radical  
alkylène contenant de 1 à 3 atomes de  
carbone,

$R_3$

représente un atome d'hydrogène ou un  
radical méthoxy,

$R_4$

représente un atome d'hydrogène ou un  
radical alkyle, aryle ou acyle, et

X

représente un atome d'oxygène ou de  
soufre.

Les composés répondant à la formule générale I ont un atome de carbone asymétrique et ils peuvent donc exister aussi bien à l'état de racémiques que sous la forme d'antipodes optiques.

5 Les radicaux hydrocarbonés  $R_1$  et  $R_2$  peuvent être des radicaux alkyles saturés ou insaturés, linéaires ou ramifiés, contenant de 1 à 18 atomes de carbone, également des radicaux cycloalkyles et cycloalkyl-alkyles contenant de préférence de 3 à 7 atomes de carbone ainsi que des radicaux  
10 aryles et aralkyles contenant de préférence de 6 à 10 atomes de carbone.

Les radicaux méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tert-butyle, pentyle, méthyl-2 butyle, diméthyl-2,2 propyle, hexyle, heptyle,  
15 octyle, nonyle, diméthyl-1,2 heptyle, décyle, undécyle, dodécyle et stéaryle sont des exemples de radicaux alkyles appropriés. Les radicaux alkyles peuvent également être insaturés, comme c'est le cas par exemple pour les radicaux vinyle, propène-1 yle, propène-2 yle, propyne-2 yle, méthyl-3  
20 propényle etc. Les radicaux alkyles, qui contiennent de préférence de 1 à 5 atomes de carbone, peuvent également porter un ou plusieurs substituants, notamment un halogène, plus spécialement le fluor, le chlore ou le brome. Comme exemples de radicaux alkyles halogénés on citera les radicaux chloro-2  
25 éthyle, chloro-3 propyle, bromo-4 butyle, difluorométhyle, trifluorométhyle, trifluoro-1,1,2 chloro-2 éthyle, trifluoro-3,3,3 propyle, pentafluoro-2,2,3,3,3 propyle et hexafluoro-1,1,1,3,3,3 propyle-2. Les radicaux alkyles peuvent également porter d'autres substituants, notamment des groupes  
30 hydroxy, comme dans les radicaux hydroxy-2 éthyle et hydroxy-3 propyle, des groupes carboxy, comme dans les radicaux carboxy-méthyle et carboxyéthyle, des groupes alcoxy, en particulier ceux qui contiennent de 1 à 5 atomes de carbone, comme dans les radicaux éthoxyméthyle, isopropoxyméthyle, méthoxy-2  
35 éthyle, isopropoxy-2 éthyle, butoxy-2 éthyle, isobutoxy-2 éthyle et pentoxy-3 propyle.

Les radicaux alkyles en  $C_1$ - $C_5$  peuvent également porter comme substituants, surtout en position terminale,

des radicaux alcoxycarbonyles contenant chacun de 1 à 5 atomes de carbone dans la partie alcoxy, et des groupes carbamoyles dans lesquels l'atome d'azote peut porter un ou deux radicaux alkyles, de préférence en  $C_1$  à  $C_5$ , ou faire partie d'un noyau comportant de 4 à 7 maillons. Comme exemples de radicaux alcoxycarbonyles et carbamoyles on citera les radicaux éthoxycarbonylméthyle, butoxycarbonyl-2 éthyle, diéthylamino-carbonylméthyle, diéthylaminocarbonyl-2 éthyle, pyrrolidino-carbonyl-2 éthyle, pipérazinocarbonylméthyle etc...

Les radicaux alkyles en  $C_1$ - $C_5$  peuvent également porter, en bout de chaîne, des groupes amino dont l'atome d'azote porte éventuellement un ou deux radicaux alkyles, contenant chacun de préférence de 1 à 5 atomes de carbone, ou fait partie d'un noyau comportant de 4 à 7 maillons.

Comme exemples de radicaux alkyles porteurs d'un substituant azoté on citera les radicaux aminométhyle, méthylamino-2 éthyle, diméthylamino-2 éthyle, diéthylamino-2 éthyle, diméthylamino-3 propyle, (N-éthyl-N-méthyl-amino)-3 propyle, pyrrolidino, pipéridino, N-méthyl-pipérazino, hexaméthylène-imino, etc...

Lorsque  $R_1$  ou  $R_2$ , dans les composés de formule générale I, représentent des radicaux cycloalkyles ou cycloalkyl-alkyles, ceux-ci contiennent de préférence de 3 à 7 atomes de carbone. On donne la préférence aux radicaux cyclopropyle, cyclopropylméthyle, cyclopentyle et cyclohexyle.

Lorsque  $R_1$  ou  $R_2$  représentent des radicaux aryles ou aralkyles, il s'agit plus particulièrement du radical phényle et du radical benzyle.

On préfère les composés (I) dans lesquels  $R_2$  est un radical méthyle.

Le symbole  $R_4$  peut désigner, en plus de l'hydrogène, un radical alkyle inférieur, par exemple méthyle ou éthyle, un radical aryle, plus spécialement phényle, ou un radical acyle inférieur, par exemple acétyle, propionyle, butyryle ou pivaloyle.

Les composés racémiques ou optiquement actifs qui répondent à la formule générale I sont de précieuses substances actives de médicaments neuropsychotropes. Ils exercent un effet dépresseur sur le système nerveux central,

un effet antagoniste de celui de l'apomorphine et un effet antinociceptif et ainsi ils font preuve d'une certaine analogie avec la chlorpromazine (littérature : "Modern Problems of Pharmacopsychiatry", tome 5, pages 33 à 44 : Janssen P.A.Y.,

- 5 "Chemical and Pharmacological Classification of Neuroleptics", par Bobon D.P. et ses collaborateurs, éd. S. Karger, Bâle, Munich, Paris, New-York (1970)). Les composés de l'invention diffèrent d'ailleurs de la chlorpromazine en ce qu'ils atténuent moins les réflexes, qu'ils ont des propriétés  
10 sédatives et narcotiques moins prononcées et qu'ils agissent d'une autre manière sur les amines biogènes. C'est ainsi que la (diméthoxy-3,4 phényl)-4 pyrrolidone-2 fait preuve, dans l'essai de prolongation du sommeil induit par le barbital, d'une action qui est à peu près vingt fois plus faible que  
15 celle de la chlorpromazine.

Les nouveaux composés se signalent par la rapidité avec laquelle leur action se déclenche et par une faible toxicité aiguë.

- Les propriétés favorables des nouveaux composés ne pouvaient pas être prévues car, ainsi que les essais effectués par la Demanderesse elle-même l'ont prouvés, les  
20 phényl pyrrolidones-2 correspondantes monosubstituées en para ou en méta ont un autre spectre d'activité ou n'exercent qu'une faible action. La (chloro-4 phényl) pyrrolidone-2 décrite dans le brevet japonais N° 70 16 692 exerce par exemple  
25 une action anticonvulsivante. Les phényl pyrrolidones-2 non substituées n'ont qu'une très légère activité.

- Ayant les propriétés qui viennent d'être exposées, les composés conformes à l'invention peuvent, après avoir été mis sous forme de préparations pharmaceutiques,  
30 être utilisés pour le traitement de différents troubles neurologiques et psychiques, plus particulièrement en tant que neuroleptiques n'ayant que de légers effets secondaires extrapyramidaux.

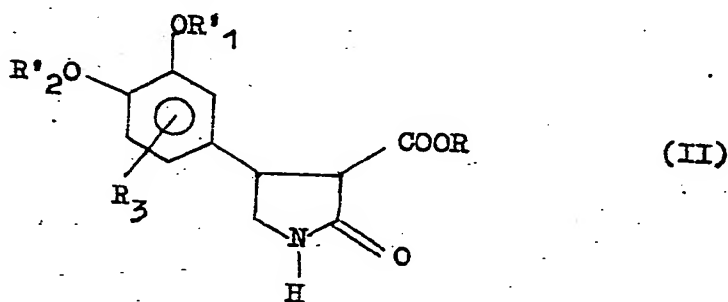
- 35 Pour préparer les compositions pharmaceutiques on a recours aux excipients ordinairement utilisés pour la voie entérale et la voie parentérale, tels que l'eau, l'alcool, la gélatine, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le talc, des huiles végétales, des

polyalkylène-glycols, etc... Les médicaments peuvent être présentés à l'état solide, par exemple sous la forme de comprimés, de capsules, de dragées ou de suppositoires, ou à l'état liquide, par exemple sous la forme de solutions, de suspensions ou d'émulsions. Dans un médicament destiné à être pris par la voie orale, la quantité de substance active, par unité de prise, peut aller de 1 à 20 mg, de préférence de 5 à 10 mg. La dose journalière est comprise entre 1 et 50 mg, de préférence entre 10 et 30 mg, pour la voie orale.

Lorsque l'application se fait par la voie parentérale, la quantité de substance active par unité de prise peut aller de 0,05 à 10 mg, de préférence de 0,1 à 5 mg. La dose journalière oscille entre 0,1 et 20 mg, de préférence entre 0,2 et 5 mg, pour la voie intraveineuse ou pour la voie intramusculaire.

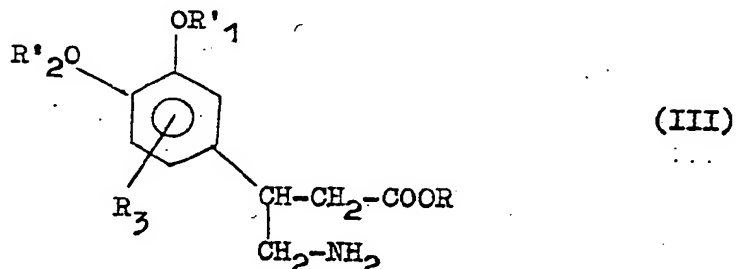
Pour préparer les nouvelles (polyalcoxy-phényl)-4-pyrrolidones-2 répondant à la formule générale I on peut avoir recours aux réactions qui sont décrites ci-dessous.

a) On saponifie et décarboxyle un phényl-4-pyrrolidone-2 carboxylate-3 d'alkyle (à noyau phényle substitué) répondant à la formule générale II



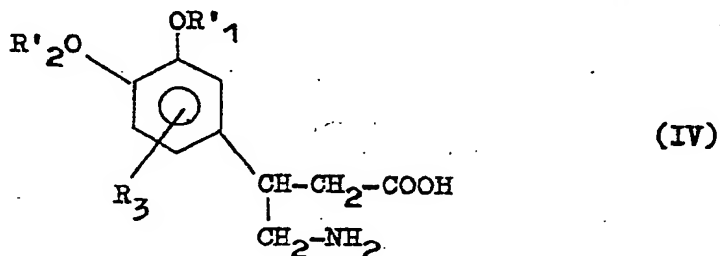
dans laquelle R'1 et R'2 ont les significations données ci-dessus respectivement pour R1 et R2 ou représentent un atome d'hydrogène, R3 a la signification indiquée plus haut et R représente un radical alkyle, de préférence à bas poids moléculaire, ou

b) on cyclise, avec enlèvement d'alcool, un phényl-3 amino-4 butanoate d'alkyle (à phényle substitué) répondant à la formule générale III



dans laquelle  $R'_1$ ,  $R'_2$ ,  $R_3$  et  $R$  ont les significations indiquées ci-dessus, ou un sel d'addition d'un tel composé avec un acide, ou

c) on cyclise avec déshydratation un acide phényl-3 amino-4 butanoïque (à noyau phényle substitué) répondant à la formule générale IV



dans laquelle  $R'_1$ ,  $R'_2$  et  $R_3$  ont les significations données plus haut, ou un sel d'addition formé par un tel composé avec un acide,

et, dans les composés obtenus selon a), b) ou c), on alkyle ou on aryle éventuellement des groupes hydroxy libres ( $OR'_1$  ou  $OR'_2$ ), on alkyle, on aryle ou on acyle éventuellement le groupe imino (NH) et on échange éventuellement l'oxygène du groupe carbonyle contre un atome de soufre et, lorsqu'il s'est formé un racémique, on dédouble éventuellement celui-ci en les énantiomorphes correspondants.

Pour préparer les composés de formule générale I on a recours à des méthodes connues.

La saponification selon le procédé a) est effectuée avantageusement au moyen d'un alcali aqueux, dans un solvant miscible à l'eau, par exemple dans un alcool, tel que l'éthanol, dans le tétrahydrofurane ou dans le dioxanne, à une température comprise entre environ 50 et 150°C, de préférence à la température d'ébullition. La décarboxylation selon a) se fait par chauffage de l'acide carboxylique à une température d'environ 160 à 280°C. Il est préférable de chauffer le composé sous pression réduite. L'enlèvement de CO<sub>2</sub> peut également se faire aussi en présence d'un solvant inerte à haut point d'ébullition, tel que l'éther diphenylique ou la quinoléine.

La cyclisation avec enlèvement d'alcool selon le procédé b) est effectuée dans un solvant organique, par exemple dans le diméthylformamide, le diméthylacétamide, le tétrahydrofurane, le dioxanne, le benzène, le toluène, les xylènes etc..., par chauffage à une température d'environ 50 à 150°C. Lorsqu'on part d'un sel, par exemple du chlorhydrate, de l'ester d'acide-amino répondant à la formule générale III on chauffe en présence d'une base tertiaire. Cette dernière peut être une trialkylamine, telle que la triéthylamine ou la tributylamine, ou encore la N-méthylmorpholine, la diéthyl-cyclohexyl-amine, la pyridine, etc...

La cyclisation avec enlèvement d'eau, selon le procédé c), est effectuée à une température comprise entre environ 160 et 280°C. Il est bon d'opérer sous pression réduite afin que l'eau enlevée puisse être éliminée plus facilement et que l'oxygène de l'air ne puisse pas pénétrer. Lorsqu'on part des sels d'addition d'acides correspondants on chauffe comme sous b), en présence d'une base tertiaire.

Les composés obtenus selon a), b) ou c) dans lesquels R'<sub>1</sub> ou R'<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène doivent ensuite être convertis, par une alkylation portant sur le groupe hydroxy, en les produits finals répondant à la formule générale I. L'alkylation est de préférence effectuée, de manière connue, avec un halogénure ou le tosylate de R<sub>1</sub> ou R<sub>2</sub> correspondant. Quand on parle d'halogénures on entend surtout



les chlorures, les bromures et les iodures. Pour l'alkylation on dissout le composé hydroxylique, par exemple, dans un solvant polaire et on chauffe la solution, en présence d'une base, avec l'agent d'alkylation, à une température comprise  
5 entre 30 et 150°C. Comme bases convenables on citera par exemple l'hydrure de sodium, le carbonate de potassium et des alcoolates de métaux alcalins, tels que l'éthylate de sodium, le butylate de potassium et le tert-butylate de potassium. On peut envisager, comme solvants polaires, le diméthylformamide,  
10 le diméthylacétamide, le tétrahydrofuranne, le dioxanne, des cétones, telles que l'acétone et la méthyl-isobutyl-cétone, ainsi que des alcools, tels que l'éthanol, le butanol et le tert-butanol.

Les réactions d'alkylation, d'arylation  
15 ou d'acylation du groupe imino font également appel à des méthodes connues. C'est ainsi qu'on dissout le composé imino (auquel cas  $R_4$  désigne un atome d'hydrogène) dans un solvant polaire et on chauffe à une température d'environ 40 à 150°C en présence d'un générateur de sels avec un halogénure  
20 d'alkyle, d'aryle ou d'acyle. Comme solvants polaires on peut utiliser le diméthylformamide, le diméthylacétamide, le tétrahydrofuranne, le dioxanne, des cétones, telles que l'acétone et la méthyl-isobutyl-cétone, ainsi que des alcools, tels que l'éthanol et le butanol. Parmi les générateurs de  
25 sels appropriés on citera par exemple l'hydrure de sodium, le carbonate de potassium et des alcoolates de métaux alcalins, tels que l'éthylate de sodium, le tert-butylate de potassium etc... La réaction avec un halogénure d'aryle, tel que l'iodo-benzène, peut également être effectuée sans  
30 solvant, de préférence en présence de poudre de cuivre.

L'échange de l'atome d'oxygène du groupe  
carbonyle contre un atome de soufre est effectué de la  
manière décrite dans la littérature pour des composés de  
ce genre (voir à ce propos J. W. Scheeren, P.H.J. Ohms,  
35 R.J.F. Nivard, Synthesis 1973, 149-151). A cette fin on utilise par exemple un polysulfure, tel que le pentasulfure de phosphore, dans un solvant ou un mélange de solvants, en présence d'une base. La réaction peut également être effectuée dans une suspension. Parmi les solvants et milieux

de suspension appropriés on citera par exemple l'acétonitrile, le tétrahydrofuranne, l'éther diméthylque de l'éthylène-glycol et l'éther diéthylique. Convienent, comme bases, l'hydrogéné-carbonate de sodium, le carbonate de potassium etc... La  
5 réaction est terminée au bout de 3 à 24 heures lorsqu'on opère entre 30 et 120°C.

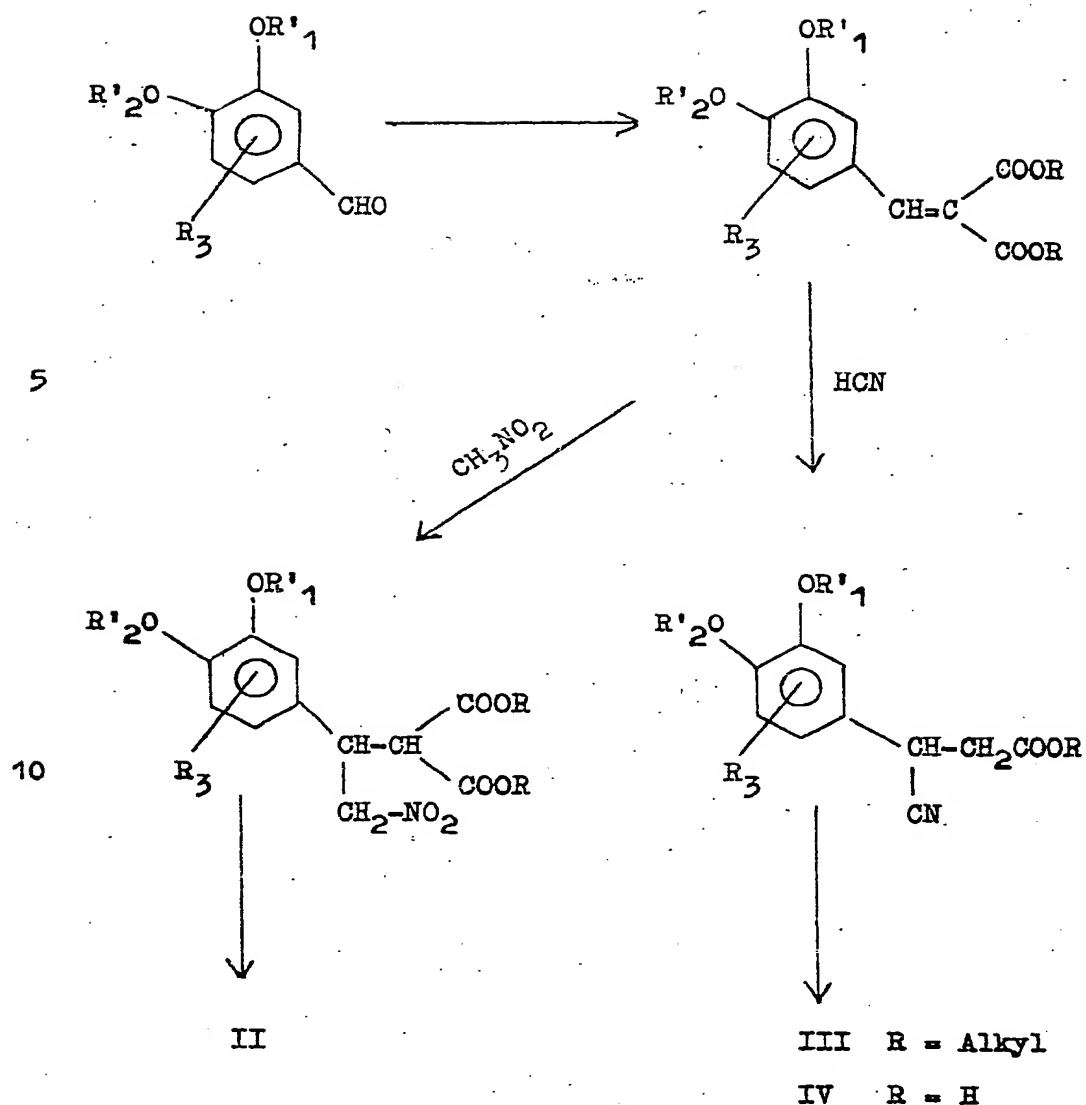
Les corps de départ (II), (III) et (IV) peuvent également être préparés selon des méthodes connues, par exemple de la manière exposée ci-dessous.

10 A partir du benzaldéhyde porteur des substituants  $R'_1O$ ,  $R'_2O$  et  $R_3$  on prépare, par condensation avec un malonate de dialkyle, le benzylidène-malonate de dialkyle correspondant. Celui-ci peut être transformé, par réaction avec le nitrométhane en présence de tétraméthyl-guanidine,  
15 qui donne, comme produit intermédiaire, le phényl-1 nitro-2 éthyl-1 malonate de dialkyle correspondant, puis hydrogéné-  
nation de ce dernier sous pression, en présence de nickel de Raney, en un phényl-4 pyrrolidone-2 carboxylate-3 d'alkyle répondant à la formule générale II.

20 Pour préparer un phényl-3 amino-4 butanoate d'alkyle de formule générale III on fixe HCN sur la double liaison du diester benzylidène-malonique, en chauffant à 60°C avec le cyanure de potassium dans de l'alcool aqueux, réaction qui est accompagnée de l'enlèvement d'un des deux  
25 radicaux alcoxycarbonyles, et on hydrogène le nitrile obtenu, sous pression, en présence de dioxyde de platine. Lorsque la fixation d'HCN est effectuée à la température d'ébullition, il se forme l'acide butanoïque correspondant, c'est-à-dire le composé répondant à la formule générale IV.

30 Les réactions effectuées au départ du benzaldéhyde substitué et conduisant aux composés (II), (III) et (IV) sont illustrées par le schéma réactionnel suivant.

(voir schéma page suivante)



15 Les procédés sont décrits ci-dessous de façon plus détaillée.

Lorsqu'on parle du traitement complémentaire habituel on entend l'extraction avec le solvant indiqué, le lavage de la phase organique avec une solution saturée de chlorure de sodium, le séchage sur sulfate de calcium anhydre et l'évaporation sous pression réduite à une température du bain de 40 à 45°C. On indiquera explicitement les traitements supplémentaires effectués sur la phase organique, tels

20

qu'un lavage avec un acide ou avec une lessive alcaline.

Les rendements indiqués ne sont pas des valeurs optimales car on n'a pas entrepris d'expériences en ce sens.

5 Les températures sont toujours exprimées en degrés Celsius (°C).

Les substances que l'on qualifie de "produits bruts" ont été soumises à une chromatographie en couche mince (CCM) dans au moins 2 systèmes, pour être amenées à un degré  
10 de pureté suffisant, lequel est vérifié par le spectre infrarouge. Toutes les autres substances sont analytiquement pures (dosages du carbone, de l'hydrogène et de l'azote ; spectres de rayonnement infrarouge, de rayonnement ultraviolet et de résonance magnétique nucléaire ; spectrographie en couche  
15 mince ; parfois titrages et chromatographie en phase gazeuse).

Juste après le point de fusion, mesuré sur le bloc Kofler, on a indiqué, entre parenthèses, les solvants utilisés pour la recristallisation.

Les abréviations suivantes ont été utilisées  
20 pour les solvants :

DMF	pour diméthylformamide,
AE	pour acétate d'éthyle,
ODIP	pour oxyde de diisopropyle,
AcOH	pour acide acétique glacial et
25 Bz	pour benzène.

Les composés de formule générale II peuvent être préparés par exemple comme décrit ci-dessous.

A) Benzylidène-malonate de diéthyle

En utilisant un séparateur d'eau on chauffe  
30 1 mole d'un benzaldéhyde substitué avec 160 g de malonate de diéthyle (1 mole), 30 ml d'acide acétique glacial et 3 ml de pipéridine dans 1 litre de benzène, jusqu'à enlèvement d'une mole d'eau. La solution benzénique est soumise au traitement complémentaire habituel.

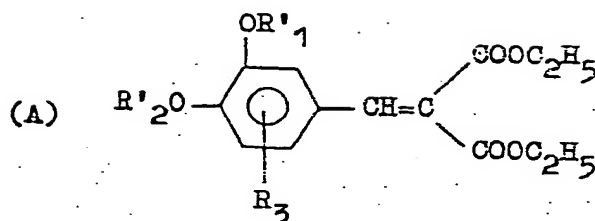
L'isobutoxy-3 méthoxy-4 benzaldéhyde, corps qui n'a encore jamais été décrit dans la littérature, se prépare de la manière suivante.

- On chauffe à l'ébullition pendant 26 heures, tout en agitant, 108 g d'hydroxy-3 méthoxy-4 benzaldéhyde (soit 710 millimoles) avec 40,5 g d'hydroxyde de potassium (723 millimoles) et 120 g de bromure d'isobutyle (875 millimoles) dans 250 ml d'éthanol. Après avoir chassé l'alcool par distillation sous pression réduite on soumet le résidu au traitement complémentaire habituel par de l'acétate d'éthyle mais, en plus, on lave avec une solution binormale d'hydroxyde de sodium. De l'extrait alcalin on récupère, par acidification, 35 g du corps de départ. On recueille 80 g d'isobutoxy-3 méthoxy-4 benzaldéhyde. Son point de fusion est de 70°
- 15 (heptane).

Dans le tableau qui suit on a indiqué, pour quelques-uns des benzyldène-malonates de diéthyle, les rendements ainsi que les points d'ébullition ou de fusion.

(voir tableau page suivante)

TABLEAU



	$R'_1$	$R'_2$	$R_3$	Rendement	Point d'ébullition Eb ou (suivi du solvant de recrist.) point de fusion F
10	a $-CH_3$	$-CH_3$	$-H$	70 %	$Eb_{0,6} = 185-189^\circ$
	b $-CH_2-$		$-H$	53 %	$Eb_{0,4} = 172^\circ$
	c $-CH_2CH_2$		$-H$	88 %	$Eb_1 = 227-289^\circ$
15	d $\begin{array}{c} CH_3 \\   \\ -CH_2CH \\   \\ CH_3 \end{array}$	$-CH_3$	$-H$	95 %	$Eb_{0,1} = 190-192^\circ$
	e $-H$	$-CH_3$	$-H$	78 %	$Eb_1 = 213-215^\circ C$ $F = 86^\circ$ (ODIP)
	f $-CH_3$	$-H$	$-H$	77 %	$F = 121^\circ$ (ODIP)
	g $-CH_3$	$-CH_3$	$2-OCH_3$	100 %	produit brut (CCM, IR)
20	h $-CH_3$	$-CH_3$	$5-OCH_3$	75 %	$Eb_{0,2} = 180-182^\circ$ $F \approx 70^\circ$
	i $-CH_3$	$-CH_3$	$6-OCH_3$	90 %	$F = 100^\circ$ (ODIP)

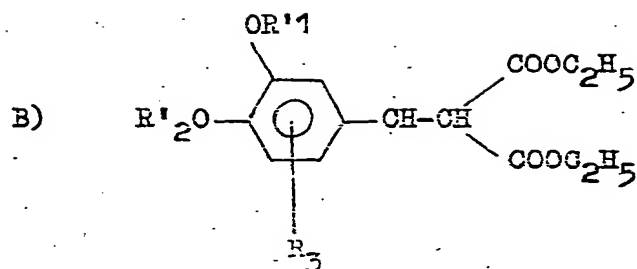
B) (Phényl-1 nitro-2 éthyl-1) malonates de diéthyle à nouveau  
phényle substitué.

On dissout 500 millimoles du benzylidène-malonate de diéthyle (voir A) dans 250 ml de nitro-méthane et on ajoute, à 0°, tout en agitant, 12,7 ml de tétraméthylguanidine. Lorsque la réaction exothermique a cessé on continue d'agiter pendant encore 18 heures à la température ambiante. Le mélange réactionnel est soumis au traitement complémentaire habituel par de l'acétate d'éthyle mais, en plus, on effectue un lavage avec de l'acide chlorhydrique binormal.

Les acétoxy-méthoxy-benzylidène-malonates de diéthyle nécessaires pour les exemples B b et B c (voir le tableau ci-dessous) se préparent de la manière suivante.

On dissout 150 g (soit 510 millimoles) d'(hydroxy-3 méthoxy-4 benzylidène)-malonate de diéthyle (c'est le composé Ae décrit ci-dessus) dans 450 ml de pyridine et, tout en refroidissant par de la glace, on ajoute goutte à goutte 57 ml d'anhydride acétique (604 millimoles). Après avoir laissé reposer pendant 18 heures à la température ambiante on chasse la pyridine par évaporation sous pression réduite. Le traitement complémentaire habituel, effectué avec de l'acétate d'éthyle, fournit 163 g d'(acétoxy-3 méthoxy-4 benzylidène)-malonate de diéthyle, soit 95 % de la quantité théorique. Son point de fusion est de 75-77° (oxyde de diisopropyle).

D'une manière analogue on acétyle l'(hydroxy-4 méthoxy-3 benzylidène)-malonate de diéthyle (composé Af ci-dessus) pour obtenir le composé acétoxy-4 méthoxy-3 correspondant. Rendement : 95 %. Point de fusion : 51° (oxyde de diisopropyl-éther de pétrole).



5

10

15

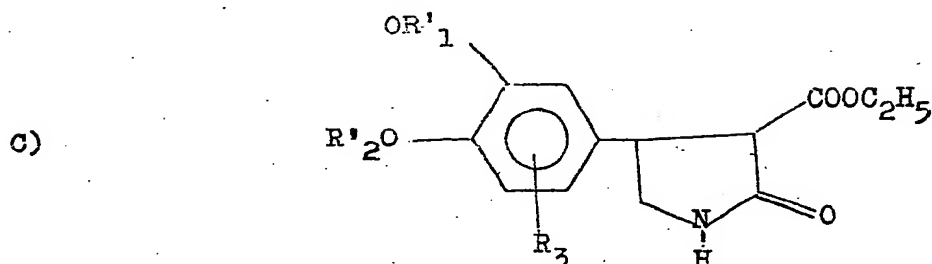
20

	R' <sub>1</sub>	R' <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Rendement	Point de fusion (sol- vant de recristallisa- tion)
a	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	59 %	75° (chlorure de méthylène-ODIP)
b	-COCH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	95 %	produit brut (CCM, IR)
c	-CH <sub>3</sub>	-COCH <sub>3</sub>	-H	95 %	produit brut (CCM, IR)
d	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	2-OCH <sub>3</sub>	65 %	chromatographie sur SiO <sub>2</sub> (mélange 1:1 de cyclohexane et d'AE)
e	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	70 %	chromatographie sur SiO <sub>2</sub> (mélange 1:1 de cyclohexane et d'AE)



C) Phényl-4 pyrrolidone-2 carboxylates-3 d'éthyle  
(formule II) à noyau phényle substitué

On dissout 300 millimoles du phényl-1 nitro-2 éthyl-1 malonate de diéthyle correspondant dans 700 ml de méthanol et 5 on hydrogène en présence d'environ 10 g de nickel de Raney, à 60°, sous une pression de 95 atmosphères, jusqu'à absorption de 3 moles d'hydrogène. On élimine ensuite le catalyseur par filtration, on concentre le filtrat sous pression réduite et on recristallise le résidu huileux.

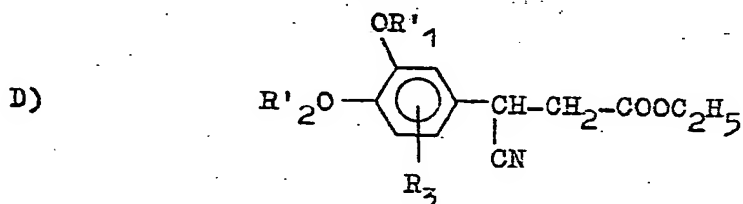


15		R' <sub>1</sub>	R' <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Rendement	Point de fusion (solvant de recristallisation)
	a	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	84 %	106° (AE)
20	b	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	70 %	125° (AE-ODIP) (enlèvement du radical acétyle lors de l'hydrogénation et du traitement complémentaire)
	c	-CH <sub>3</sub>	-COCH <sub>3</sub>	-H	62 %	172° (AE)
	d	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	2-OCH <sub>3</sub>	60 %	99° (AE-ODIP)
25	e	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	20 %	131° (éthanol)

Les composés de formule générale III peuvent être préparés par exemple de la façon suivante :

D) Phényl-3 cyano-3 propionates d'éthyle à radical phényle substitué.

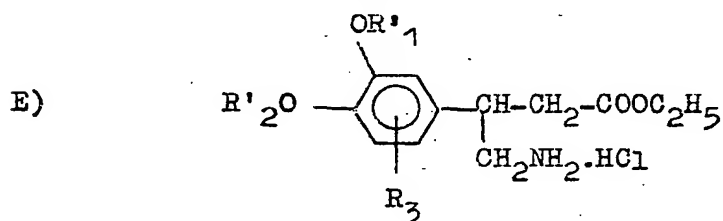
- 5 A 100 millimoles d'un benzylidène-malonate correspondant (voir A) dans 180 ml d'éthanol on ajoute une solution de 6,5 g de cyanure de potassium (100 millimoles) dans 25 ml d'eau et on chauffe à 60°C pendant 7 heures. Après avoir laissé reposer pendant 18 heures à la température ambiante on chasse le solvant par évaporation sous pression réduite et on soumet le résidu au traitement complémentaire habituel par de l'acétate d'éthyle, en effectuant une extraction par une solution normale d'hydroxyde de sodium. A partir de l'extrait de lessive alcaline on peut obtenir, par acidification, les phényl-3 cyano-3 propionates d'éthyle correspondants.



20		R'1	R'2	R3	Rendement	Point d'ébullition, point de fusion (solvant de recrystallisation)
25	a	-CH3	-CH3	-H	85 %	Eb <sub>0,1</sub> = 177-182°
	b		-CH2-	-H	82 %	produit brut (CCM, IR)
	c		-CH2CH2-	-H	84 %	produit brut (CCM, IR)
30	d		-CH3	-H	83 %	produit brut (CCM, IR)
	e	-CH3	-H	-H	91 %	produit brut (CCM, IR)
35	f	-CH3	-CH3	5-OCH3	60 %	F = 84° (C2H5OH)

E) Chlorhydrate de phényl-3 amino-4 butanoates d'éthyle à radical phényle substitué (formule III).

On hydrogène 50 millimoles d'un phényl-3 cyano-3 propionate d'éthyle dans 60 ml d'acide acétique glacial en présence de 1 g d'oxyde de platine, à la température ambiante et sous une pression de 100 atmosphères, jusqu'à absorption de 2 moles d'hydrogène, on élimine le catalyseur par essorage et, après avoir ajouté 25 ml d'acide chlorhydrique méthanolique binormal, on évapore sous pression réduite jusqu'à ce qu'il ne reste plus qu'un faible volume.



	$R'_1$	$R'_2$	$R_3$	Rendement	Point d'ébullition, point de fusion (solvant de recristallisation)
a	$-CH_3$	$-CH_3$	$-H$	90 %	F = 185° (AcOH)
b	$-CH_2-$		$-H$	79 %	produit brut (CCM, IR)
c	$-CH_2CH_2-$		$-H$	100 %	produit brut (CCM, IR)
d	$-CH_2-\overset{\overset{CH_3}{ }}{CH}$ $\quad\quad\quad $ $\quad\quad\quad CH_3$	$-CH_3$	$-H$	63 %	F = 124° (AE)
f	$-CH_3$	$-CH_3$	5-OCH <sub>3</sub>	100 %	produit brut. (CCM, IR)
g	$-CH_3$	$-H$	$-H$	100 %	produit brut (CCM, IR)

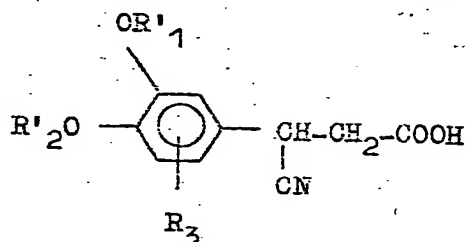
Les composés de formule générale IV peuvent être préparés comme décrit ci-dessous.

F) Acides phényl-3 cyano-3 propioniques à radical phényle substitué.

5 En faisant réagir un ester benzyldène-malonique convenablement substitué (voir sous A) avec le cyanure de potassium, dans les mêmes rapports quantitatifs et pendant les mêmes durées qu'à l'exemple D, mais à la température d'ébullition, on obtient les acides phényl-3 cyano-3 propioniques correspondants. On chasse le solvant par évaporation, on reprend le résidu par de l'eau, on lave avec de l'acétate d'éthyle et on acidifie la phase aqueuse : on isole ainsi l'acide cyano-3 propionique voulu, que l'on purifie par recristallisation.

15

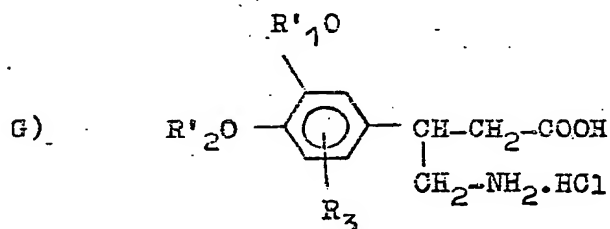
F)



20		R'1	R'2	R3	Rendement	Point de fusion (solvant de recristallisation)
	a	-CH3	-CH3	-H	54 %	F = 133-135° (éthanol)
25	b		-CH2-	-H	63 %	produit brut (CCM, IR)
	c		-CH2CH2-	-H	76 %	produit brut (CCM, IR)
30	d	-CH3	-CH3	5-OCH3	78 %	produit brut (CCM, IR)

G) Chlorhydrates d'acides phényl-3 amino-4 butanoïques à radical phényle substitué (formule IV). 2264531

On hydrogène 100 millimoles d'un acide phényl-3 cyano-3 propionique à noyau phényle substitué (voir F) dans 200 ml d'acide acétique glacial additionnés de 9,5 ml d'acide chlorhydrique concentré, en présence de 3 g de bioxyde de platine, à la température ambiante et sous une pression de 100 atmosphères, jusqu'à absorption de 2 moles d'hydrogène. On élimine le catalyseur par filtration et on évapore le filtrat sous pression réduite. Par cristallisation du résidu, qui a généralement une consistance huileuse, on obtient le chlorhydrate d'acide phényl-3 amino-4 butanoïque à radical phényle substitué.

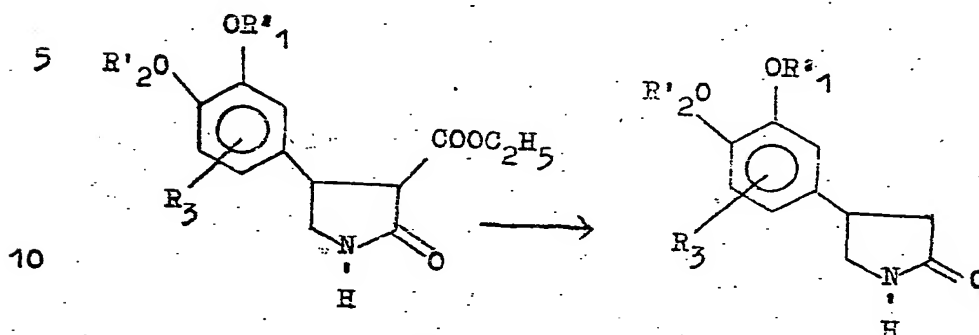


	R'1	R'2	R3	Rendement	Point de fusion (solvant de recristallisation)
20					
a	-CH3	-CH3	-H	50 %	F = 220° (déc.) (AcOH)
25		-CH2-	-H	43 %	F = 210° (HCl normal)
c		-CH2CH2-	-H	52 %	F = 207° (éthanol-ODIP)
30	-CH3	-CH3	5-OCH3	45 %	F = 204° (isopropanol)

invention.

EXEMPLE 1 :

Phényl-4 pyrrolidones-2 à noyau phényle substitué.



On chauffe à l'ébullition pendant 1 heure 50 milli-  
moles d'un phényl-4 pyrrolidone-2 carboxylate-3 d'éthyle à  
radical phényle substitué (selon C) avec 200 ml d'éthanol et  
60 ml d'une solution normale d'hydroxyde de sodium. Après avoir  
chassé les solvants par distillation sous pression réduite on  
reprend le résidu par de l'acétate d'éthyle et on extrait à  
l'eau, éventuellement en ajoutant une petite quantité de lessive  
de soude caustique. Ayant saturé la phase aqueuse par du chlorure  
de sodium on y fait précipiter, par addition d'acide chlorhydrique  
5N, l'acide phényl-4 pyrrolidone-2 carboxylique-3 à noyau phényle  
substitué. Après avoir laissé reposer le mélange à froid pendant  
quelque temps on essore et on lave avec un peu d'eau. La décarboxy-  
lation de l'acide pyrrolidone-carboxylique se fait par chauffage  
à 200°C sous pression réduite, chauffage que l'on poursuit  
jusqu'à ce que le dégagement de CO<sub>2</sub> soit terminé. On recristal-  
lise le résidu, éventuellement en faisant usage de charbon.

(voir tableau page suivante)

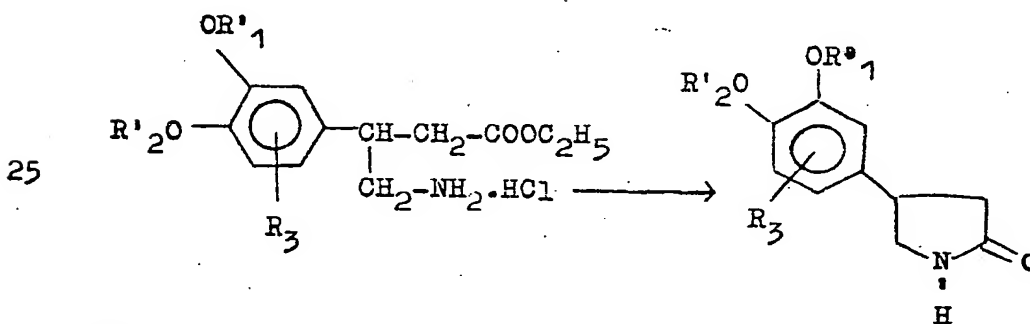
	R' <sub>1</sub>	R' <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	Rendement	Point d'ébullition (Eb), point de fusion (F) (solvant de recristallisation)
5					
a	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	81 %	120° (eau)
b	-H	-CH <sub>3</sub>	-H	45 %	144° (isopropanol)
c	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	40 %	Eb <sub>0,6</sub> = 230° *)
d	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	2-OCH <sub>3</sub>	57 %	93° (AE)
10 e	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	6-OCH <sub>3</sub>	65 %	103° (AE)

\*) Chromatographie sur gel de silice (Bz-AcOH-H<sub>2</sub>O, 10:10:1), accompagnée de la saponification du radical acétyloxy en 4.

- 1 a) (Diméthoxy-3,4 phényl)-4 pyrrolidone-2.  
 15 1 b) (Hydroxy-3 méthoxy-4 phényl)-4 pyrrolidone-2.  
 1 c) (Hydroxy-4 méthoxy-3 phényl)-4 pyrrolidone-2.  
 1 d) (Triméthoxy-2,3,4 phényl)-4 pyrrolidone-2.  
 1 e) (Triméthoxy-3,4,6 phényl)-4 pyrrolidone-2.

#### EXEMPLE 2 :

20 Phényl-4 pyrrolidones-2 à radical phényle substitué.

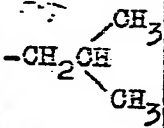


#### PROCEDE I

30 On dissout 10 millimoles d'un chlorhydrate de phényl-3 amino-4 butanoate d'éthyle à radical phényle substitué dans 15 ml de diméthylformamide, on ajoute 1,4 ml de triéthylamine (soit 10 millimoles) et on chauffe à 70°C pendant 6 heures. Après avoir évaporé sous pression réduite on effectue le traitement complémentaire habituel par de l'acétate d'éthyle.  
 35

PROCEDE II

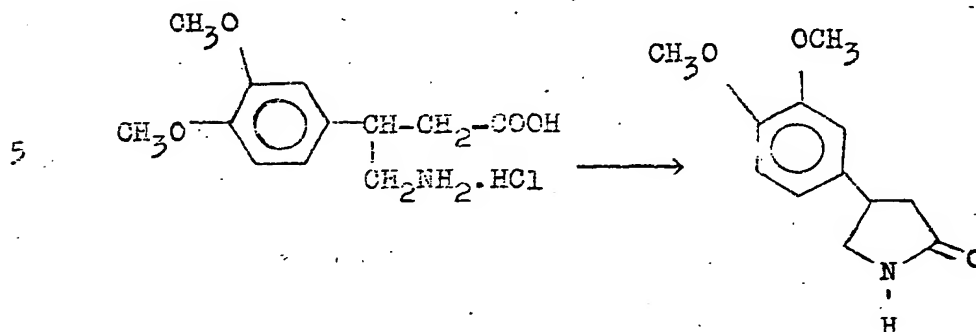
On chauffe à l'ébullition, tout en agitant, 10 millimoles d'un chlorhydrate de phényl-3 amino-4 butanoate d'éthyle à radical phényle substitué et 1,4 ml de triéthylamine (10 millimoles) dans 50 ml de benzène, jusqu'à réaction négative à la ninhydrine, et on effectue le traitement complémentaire habituel.

		Pro- cédé	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sub>3</sub>	Rende- ment	Point d'ébulli- tion, point de fusion (solvant de re- cristallisation)
10	a	I	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	-H	63 %	F = 120° (eau)
15	b	II	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -	-H	49 %	F = 157° (AE)
	c	II	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	-H	54 %	F = 104° (AE)
	d	II		-CH <sub>3</sub>	-H	50 %	F = 150° (AE)
20	e	I	-CH <sub>3</sub>	-H	-H	10 %	Ed <sub>0,6</sub> = 230°, chromatographie sur SiO <sub>2</sub> (Bz-AcOH-H <sub>2</sub> O, 10:10:1)
25	f	II	-CH <sub>3</sub>	-CH <sub>3</sub>	5-OCH <sub>3</sub>	72 %	F = 129° (eau)

- 2 a) (Diméthoxy-3,4 phényl)-4 pyrrolidone-2.  
 2 b) (Méthyène-dioxy-3,4 phényl)-4 pyrrolidone-2.  
 2 c) (Ethylène-dioxy-3,4 phényl)-4 pyrrolidone-2.  
 30 2 d) (Isobutoxy-3 méthoxy-4 phényl)-4 pyrrolidone-2.  
 2 e) (Hydroxy-4 méthoxy-3 phényl)-4 pyrrolidone-2.  
 2 f) (Triméthoxy-3,4,5 phényl)-4 pyrrolidone-2.



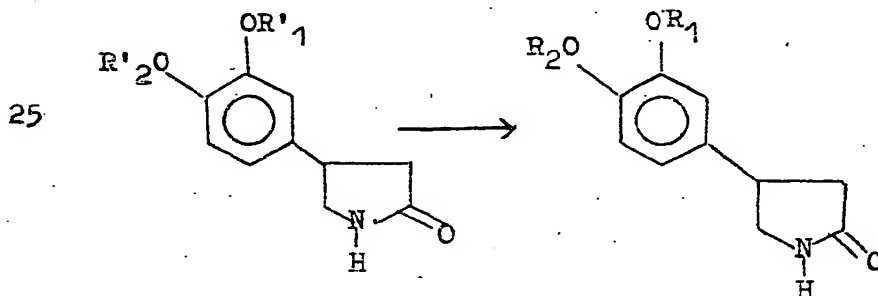
## EXEMPLE 3 :

(Diméthoxy-3,4 phényl)-4 pyrrolidone-2.

A 2,76 g du chlorhydrate de l'acide amino-4 (diméthoxy-3,4 phényl)-3 butanoïque on ajoute 1,4 ml de triéthylamine (10 millimoles) dans 1 à 2 ml d'éthanol, puis on chauffe à 200-210° sous pression réduite (0,4 à 0,6 torr) jusqu'à ce qu'on ne puisse plus déceler d'acide libre par un essai à la touche (stilliréaction) avec la ninhydrine. Après avoir soumis le résidu au traitement complémentaire habituel par de l'acétate d'éthyle on obtient 1,26 g de (diméthoxy-3,4 phényl)-4 pyrrolidone-2, soit 57 % de la quantité théorique. Son point de fusion est de 120°C (eau).

20 (eau).

## EXEMPLE 4 :

(Alcoxy méthoxy phényl)-4 pyrrolidones-2.Méthode A

On dissout 10 millimoles d'une (hydroxy alcoxy phényl)-4 pyrrolidone-2 dans 5 ml de diméthylformamide, on ajoute, tout en refroidissant par de la glace, 500 mg d'une suspension à 50 % d'hydruure de sodium dans de l'huile de paraffine (10,5 millimoles) et on chauffe lentement à 60°C tout en agitant. Lorsque le dégagement d'hydrogène est terminé on ajoute, à 0°C, 11 milli-

moles de l'halogénure du radical R correspondant et 100 mg d'iode de sodium dans 3 ml de diméthylformamide et on chauffe à 100°C pendant 3 heures tout en agitant. On chasse ensuite le solvant par distillation sous pression réduite et on soumet le résidu au traitement complémentaire habituel par de l'acétate d'éthyle, en effectuant une extraction par une solution binaire d'hydroxyde de sodium.


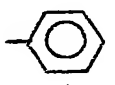

#### Méthode B











On chauffe à l'ébullition pendant 38 heures, tout en agitant, 10 millimoles d'une (hydroxy alcoxy phényl)-4 pyrrolidone-2, 11 millimoles de l'halogénure correspondant et 1,45 g de carbonate de potassium (10,5 millimoles) dans 30 ml d'acétone. La fraction qui reste après essorage des sels minéraux et évaporation sous pression réduite est soumise au même traitement complémentaire que dans la méthode A.

#### Méthode C

On dissout 10 millimoles d'une (hydroxy alcoxy phényl)-4 pyrrolidone-2 dans 22 ml d'une solution 0,5N de butylate de sodium dans du butanol et on chauffe à l'ébullition pendant 10 heures, tout en agitant, avec 11 millimoles de l'halogénure correspondant. Le traitement complémentaire est effectué comme dans la méthode A.

	R <sub>2</sub> =CH <sub>3</sub>	R <sub>1</sub>	Méthode	Rendement	Point de fusion (solvant de recristallisation)
25	a	-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	C	62 %	123° (AE)
	b	-C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	B	42 %	124° (AE-ODIP)
	c	-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	C	47 %	125° (ODIP)
	d	-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	A	48 %	119° (AE-ODIP)
30	e	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH} \\   \\ \text{CH}_3 \end{array}$	A	44 %	123° (AE-ODIP)
35	f	$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\   \\ -\text{CH} \\   \\ \text{C}_2\text{H}_5 \end{array}$	B	41 %	105° (AE-ODIP)


$R_2 = CH_3$	$R_1$	Méthode	Rendement	Point de fusion (solvant de re- cristallisa- tion)
=====				
5				
g	$-CH_2-CH \begin{matrix} \nearrow CH_3 \\ \searrow CH_3 \end{matrix}$	B	40 %	150° (AE)
h	$-CH_2-CH=CH_2$	B	46 %	104° (AE-ODIP)
10				
i	$-CH_2-CH-C \begin{matrix} \nearrow CH_3 \\ \searrow CH_3 \end{matrix}$	B	38 %	123° (AE-ODIP)
k	$-CH_2OCH_3$	A	38 %	94° (trituré avec ODIP)
15				
l	$-CH_2-CON(C_2H_5)_2$	A	56 %	117° (AE- éther de pétrole)
m	$-CH_2CH_2OH$	A	34 %	108° (AE)
n	$-CH_2CF_3$	B	30 %	110° (AE)
o	$-CH_2-$ 	A	57 %	132° (AE)
20				
p		$K_2CO_3$ , I-  DMF 30° 130°	71 %	132° (AE)
25				
a'	$-C_{10}H_{21}$	A	49 %	117° (AE)
b'	$-C_{18}H_{37}$	A	40 %	119° (AE)
c'	$-CH_2-CH \begin{matrix} \nearrow CH_3 \\ \searrow C_2H_5 \end{matrix}$	A	50 %	140° (AE)
30				
d'	$-CH_2-C \begin{matrix} \nearrow CH_3 \\ \searrow CH_3 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	A	21 %	166° (AE-ODIP)

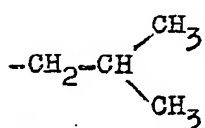
	$R_2-CH_2$	$R_1$	Méthode	Rendement	Point de fusion (solvant de re- cristallisation)
5	e <sup>*</sup>	$-CH_2-CH_2-\underset{\text{CH}_3}{\overset{\text{CH}_3}{CH}}$	A	61 %	139° (AE)
	f <sup>*</sup>	$-CH_2-C\equiv CH$	A*)	60 %	116° (AE-ODIP)
	g <sup>*</sup>	$-CH_2-C\equiv N$	A	48 %	144° (AE-ODIP)
10	h <sup>*</sup>		A	20 %	140° (AE-ODIP)
	i <sup>*</sup>		A*)	50 %	132° (AE)
	k <sup>*</sup>		A	20 %	128° (AE-ODIP)
	l <sup>*</sup>		A**)	22 %	128° (AE-ODIP)
15	m <sup>*</sup>		A**)	19 %	120° (AE-ODIP)
	n <sup>*</sup>		A**)	12 %	128° ***)
20	o <sup>*</sup>		A**)	20 %	107° ***)
	p <sup>*</sup>	$-CH_2-$ 	A	50 %	123° (AE)
	q <sup>*</sup>	$-CH_2-$ 	A**)	36 %	132° (AE-hexane)
25	r <sup>*</sup>		A	32 %	173-176° (éthanol)
	s <sup>*</sup>	$-CH_2-C\begin{matrix} \text{CH}_2 \\ \text{CH}_3 \end{matrix}$	B	63 %	130° (AE-ODIP)

30 \*) On utilise l'hexaméthylphosphoro-triamide au lieu du DMF.

\*\*) Au lieu de l'halogénure de R on utilise le tosylate correspondant.

\*\*\*)-Chromatographie sur  $SiO_2$  avec  $CH_2Cl_2$ -acétone (1:1).

$R_1 = \text{CH}_3$	$R_2$	Méthode	Rendement	Point de fusion (solvant de recristallisation)
5 q	$-\text{C}_2\text{H}_5$	C	47 %	168° (AE)
r	$-\text{C}_4\text{H}_9$	C	62 %	118° (ODIP)
s	$-\text{CH}_2-\text{CON}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$	A	53 %	95° (AE)
t'	$-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{CH}$	A*)	61 %	126° (AE)
u'		A*)	62 %	104° (AE)

$R_1 = R_2$	$R_2$	Méthode	Rendement	Point de fusion (solvant de recristallisation)
15 v'	$-\text{C}_2\text{H}_5$	A ⊕	83 %	146-148° (AE-ODIP)
w'		A ⊕	42 %	88° (hexane)

20 \*) Emploi de l'hexaméthylphosphorotriamide à la place du diméthylformamide.

⊕ Méthode A mais à partir de la (dihydroxy-3,4 phényl)-4 pyrrolidone-2.

- 4 a) (Ethoxy-3 méthoxy-4 phényl)-4 pyrrolidone-2.
- 25 4 b) (Propoxy-3 méthoxy-4 phényl)-4 pyrrolidone-2.
- 4 c) (Butoxy-3 méthoxy-4 phényl)-4 pyrrolidone-2.
- 4 d) (Hexyloxy-3 méthoxy-4 phényl)-4 pyrrolidone-2.
- 4 e) (Isopropoxy-3 méthoxy-4 phényl)-4 pyrrolidone-2.
- 4 f) ([Méthyl-1 propoxy]-3 méthoxy-4 phényl)-4 pyrrolidone-2.
- 30 4 g) (Isobutoxy-3 méthoxy-4 phényl)-4 pyrrolidone-2.
- 4 h) (Allyloxy-3 méthoxy-4 phényl)-4 pyrrolidone-2.
- 4 i) ([Méthyl-3 butène-2 yloxy]-3 méthoxy-4 phényl)-4 pyrrolidone-2.
- 4 k) (Méthoxyméthyl-3 méthoxy-4 phényl)-4 pyrrolidone-2.
- 35 4 l) (Diéthylaminocarbonylméthoxy-3 méthoxy-4 phényl)-4 pyrrolidone-2.
- 4 m) ([Hydroxy-2 éthoxy]-3 méthoxy-4 phényl)-4 pyrrolidone-2.

- 4 n) ([Trifluoro-2,2,2 éthoxy]-3 méthoxy-4 phényl)-4 pyrrolidone-2.
- 4 o) (Benzyloxy-3 méthoxy-4 phényl)-4 pyrrolidone-2.
- 4 p) (Phénoxy-3 méthoxy-4 phényl)-4 pyrrolidone-2.
- 5 4 q) (Méthoxy-3 éthoxy-4 phényl)-4 pyrrolidone-2.
- 4 r) (Méthoxy-3 butoxy-4 phényl)-4 pyrrolidone-2.
- 4 s) (Méthoxy-3 diéthylaminocarbonylméthoxy-4 phényl)-4 pyrrolidone-2.
- 4 a') (Décyloxy-3 méthoxy-4 phényl)-4 pyrrolidone-2.
- 10 4 b') (Octadécyloxy-3 méthoxy-4 phényl)-4 pyrrolidone-2.
- 4 c') [(Méthyl-2 butyloxy)-3 méthoxy-4 phényl]-4 pyrrolidone-2.
- 4 d') (Néopentyloxy-3 méthoxy-4 phényl)-4 pyrrolidone-2.
- 4 e') (Isopentyloxy-3 méthoxy-4 phényl)-4 pyrrolidone-2.
- 4 f') [(Propyne-2 yloxy)-3 méthoxy-4 phényl]-4 pyrrolidone-2.
- 15 4 g') (Cyanométhylloxy-3 méthoxy-4 phényl)-4 pyrrolidone-2.
- 4 h') (Cyclobutyloxy-3 méthoxy-4 phényl)-4 pyrrolidone-2.
- 4 i') (Cyclopentyloxy-3 méthoxy-4 phényl)-4 pyrrolidone-2.
- 4 k') (Cyclohexyloxy-3 méthoxy-4 phényl)-4 pyrrolidone-2.
- 4 l') [(Méthyl-3 cyclopentyloxy)-3 méthoxy-4 phényl]-4 pyrrolidone-2.
- 20 4 m') [(Méthyl-2 cyclopentyloxy)-3 méthoxy-4 phényl]-4 pyrrolidone-2.
- 4 n') [(Tétrahydrothiényl-3)-3 méthoxy-4 phényl]-4 pyrrolidone-2.
- 4 o') [(Tétrahydrofuryl-3 oxy)-3 méthoxy-4 phényl]-4 pyrrolidone-2.
- 25 4 p') (Cyclopropylméthylloxy-3 méthoxy-4 phényl)-4 pyrrolidone-2.
- 4 q') (Cyclopentylméthylloxy-3 méthoxy-4 phényl)-4 pyrrolidone-2.
- 4 r') ([Oxa-2 cyclopentyloxy]-3 méthoxy-4 phényl)-4 pyrrolidone-2.
- 4 s') (Méthallyloxy-3 méthoxy-4 phényl)-4 pyrrolidone-2.
- 4 t') (Propynyloxy-4 méthoxy-3 phényl)-4 pyrrolidone-2.
- 30 4 u') (Cyclopentyloxy-4 méthoxy-3 phényl)-4 pyrrolidone-2.
- 4 v') (Diéthoxy-3,4 phényl)-4 pyrrolidone-2.
- 4 w') (Di-isobutoxy-3,4 phényl)-4 pyrrolidone-2.

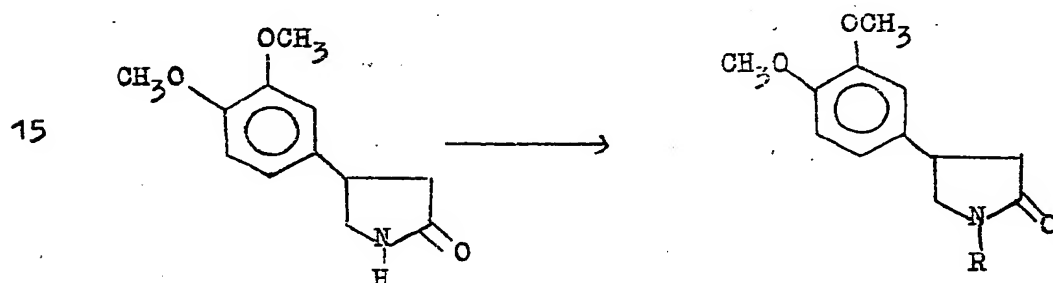
Le corps de départ pour la préparation des composés 4 v' et 4 w', c'est-à-dire la (dihydroxy-3,4 phényl)-4 pyrrolidone-2, se prépare à partir de l'éther diméthylrique 1 a, de la manière suivante.


On dissout 4,75 g de (diméthoxy-3,4 phényl)-4 pyrrolidone-2 (soit 20 millimoles) dans 130 ml de chlorure de méthylène et on ajoute goutte à goutte, à 80°C, en opérant à l'abri de l'humidité et tout en agitant, 11,0 g de tribromure

de bore (44 millimoles) dissous dans 40 ml de chlorure de méthylène. On laisse le mélange se réchauffer pendant la nuit jusqu'à la température ambiante, on le verse dans de l'eau et on sépare par essorage le précipité cristallisé. La phase aqueuse, après avoir été saturée par du chlorure de sodium, est extraite par de l'acétate d'éthyle. On évapore l'extrait d'acétate d'éthyle et on recristallise dans l'eau le résidu associé au précipité cristallisé. On recueille 3,35 g de (dihydroxy-3,4 phényl)-4 pyrrolidone-2 fondant à 209-215°C.

10 EXEMPLE 5 :

(Diméthoxy-3,4 phényl)-4 pyrrolidones-2 substituées en position 1.



20 (R désigne  $-\text{CH}_3$ ,  $-\text{COCH}_3$ ,  ou  $-\text{CH}_2-\text{CONH}_2$ )

a) (Diméthoxy-3,4 phényl)-4 méthyl-1 pyrrolidone-2.

On dissout 2,21 g de (diméthoxy-3,4 phényl)-4 pyrrolidone-2 (10 millimoles) dans 15 ml de diméthylformamide, on ajoute, tout en refroidissant par de la glace, 530 mg d'une suspension à 50 % d'hydrure de sodium dans de la paraffine (11 millimoles) et on chauffe lentement à 60° tout en agitant. Lorsque le dégagement d'hydrogène est terminé on ajoute goutte à goutte, à 0°C, 1,56 g d'iodure de méthyle (11 millimoles) dans 5 ml de diméthylformamide et on chauffe à 50°C pendant 15 minutes. On verse ensuite dans de l'eau et on effectue le traitement complémentaire habituel par de l'acétate d'éthyle. On recueille ainsi 1,3 g de (diméthoxy-3,4 phényl)-4 méthyl-1 pyrrolidone-2, soit 55 % de la quantité théorique. Point de fusion : 69°C (oxyde de diisopropyle).

b) Acétyl-1 (diméthoxy-3,4 phényl)-4 pyrrolidone-2.

En utilisant 0,85 g de chlorure d'acétyle (11 millimoles) au lieu de l'iodure de méthyle on obtient, en opérant comme décrit sous a), l'acétyl-1 (diméthoxy-3,4 phényl)-4 pyrrolidone-2. On en recueille 1,4 g, soit 53 % de la quantité théorique. F = 135°C (éthanol).

c) (Diméthoxy-3,4 phényl)-4 phényl-1 pyrrolidone-2.

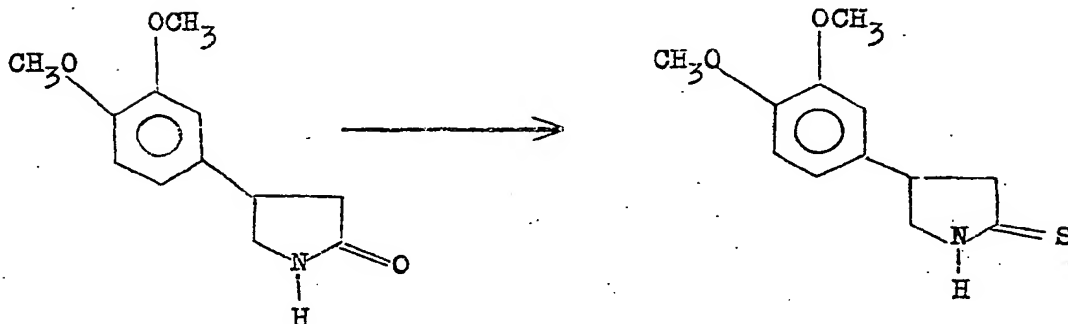
On chauffe à 180°C pendant 2 heures 2,21 g de (diméthoxy-3,4 phényl)-4 pyrrolidone-2 (10 millimoles), 3,5 g d'iodo-benzène (17 millimoles), 1,44 g de carbonate de potassium (10,4 millimoles) et 100 mg de poudre de cuivre. Le traitement complémentaire habituel, effectué avec de l'acétate d'éthyle, fournit 2,2 g de (diméthoxy-3,4 phényl)-4 phényl-1 pyrrolidone-2 (74 % de la quantité théorique). F = 104° (acétate d'éthyle/oxyde de diisopropyle).

d) Carbamoylméthyl-1 (diméthoxy-3,4 phényl)-4 pyrrolidone-2.

En opérant comme à l'exemple 5 a) mais en utilisant, comme solvant, 5 ml d'hexaméthylphosphotriamide on prépare le dérivé sodique de la (diméthoxy-3,4 phényl)-4 pyrrolidone-2, on y ajoute, à 0°C, 0,94 g de chloro-acétamide (soit 10 millimoles), on chauffe à 70-90° pendant 4 heures, on refroidit, on dilue à l'eau et on effectue le traitement complémentaire habituel par de l'acétate d'éthyle, en effectuant également une extraction par une solution binormale d'hydroxyde de sodium. On recueille ainsi 0,64 g du composé cherché, soit 23 % de la quantité théorique. F = 162°C (éthanol/ODIP).



## EXEMPLE 6 :

(Diméthoxy-3,4 phényl)-4 pyrrolidine-thione-2.

Dans un mélange constitué de 9 ml d'acétonitrile et de 9 ml d'éther diméthylque de l'éthylène-glycol on met en suspension 1,98 g de (diméthoxy-3,4 phényl)-4 pyrrolidone-2 (9 millimoles) et 5,4 g de pentasulfure de phosphore (5,4 milli-  
 10 moles). A la température ambiante on ajoute par petites portions, tout en agitant, 1,4 g d'hydrogénocarbonate de sodium (18 milli- moles). Pendant l'agitation complémentaire, d'une durée d'une heure et demie, la suspension se transforme d'abord en une  
 15 solution et, peu de temps après, la (diméthoxy-3,4 phényl)-4 pyrrolidine-thione-2 voulue cristallise. On verse le tout dans de l'eau glacée et on essore. On recueille 1,57 g du composé, soit 78 % de la quantité théorique. Point de fusion : 151-152°C (éthanol).

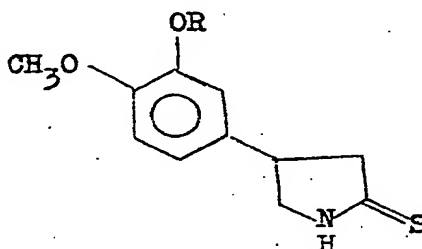
20

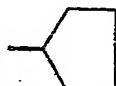
On prépare de manière analogue :

1'(isobutoxy-3 méthoxy-4 phényl)-4 pyrrolidine-thione-2 (composé 6a) et

la (cyclopentyloxy-3 méthoxy-4 phényl)-4 pyrrolidine-thione-2 (composé 6b).

25



	R	Rendement	Point de fusion (solvant de recristallisation)
5 6 a	$  \begin{array}{c}  \text{CH}_3 \\  \diagup \\  -\text{CH}_2-\text{CH} \\  \diagdown \\  \text{CH}_3  \end{array}  $	68 %	102-104° (éthanol/eau)
6 b		42 %	109-111° (éthanol/eau)

**EXEMPLE 7 :**

On mélange intimement entre eux les constituants suivants :

- 10 20 mg de (diméthoxy-3,4 phényl)-4 pyrrolidone-2,  
 65,5 mg de lactose,  
 32,2 mg d'amidon de maïs,  
 2,0 mg de poly-N-vinylpyrrolidone, et  
 0,3 mg de stéarate de magnésium,
- 15 120,0 mg

et, sans effectuer de granulation préalable, on fabrique avec ce mélange des comprimés sécables (munis d'une entaille de partage) pesant chacun 120 mg.

**EXEMPLE 8 :**

- 20 Avec les constituants suivants :
- 5 mg de (cyclopentyloxy-3 méthoxy-4 phényl)-4 pyrrolidone-2,  
 105 mg de lactose,  
 8 mg d'amidon de maïs,  
 25 0,5 mg de stéarate de magnésium,  
 0,5 mg d'Aérosil et  
 1,0 mg de talc
- 120,0 mg

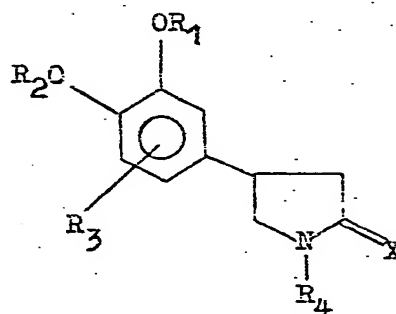
on fabrique, en opérant comme à l'exemple 7, des comprimés d'un poids final de 120 mg.

**EXEMPLE 9 :**

On dissout 5 mg d'(isobutyloxy-3 méthoxy-4 phényl)-4-pyrrolidone-2 dans 2 ml d'un mélange d'huile de ricin et de benzoate de benzyle au rapport 4 : 6. La solution huileuse obtenue est destinée à l'administration par injection.

## REVENDICATIONS

1.- (Polyalcoxy phényl)-4 pyrrolidones-2, racémiques ou optiquement actives, qui répondent à la formule générale I



(I)

dans laquelle

R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub>

représentent chacun, indépendamment l'un de l'autre, un radical hydrocarboné contenant au maximum 18 atomes de carbone ou un radical alkyle contenant de 1 à 5 atomes de carbone, éventuellement porteur d'un ou de plusieurs substituants pris dans l'ensemble comprenant les atomes d'halogènes, le groupe hydroxy, le groupe carboxy, les radicaux alcoxy, alcoxycarbonyles et carbamoyles ainsi que les groupes amino éventuellement substitués, ou représentent ensemble un radical alkylène contenant de 1 à 3 atomes de carbone,

R<sub>3</sub>

représente un atome d'hydrogène ou un radical méthoxy,

R<sub>4</sub>

représente un atome d'hydrogène ou un radical alkyle, aryle ou acyle et

X

représente un atome d'oxygène ou de soufre.

2.- (Diméthoxy-3,4 phényl)-4 pyrrolidone-2.

3.- (Triméthoxy-2,3,4 phényl)-4 pyrrolidone-2.

4.- (Triméthoxy-3,4,6 phényl)-4 pyrrolidone-2.

5.- (Méthylènedioxy-3,4 phényl)-4 pyrrolidone-2.

6.- (Ethylènedioxy-3,4 phényl)-4 pyrrolidone-2.

7.- (Isobutoxy-3 méthoxy-4 phényl)-4 pyrrolidone-2.

8.- (Triméthoxy-3,4,5 phényl)-4 pyrrolidone-2.

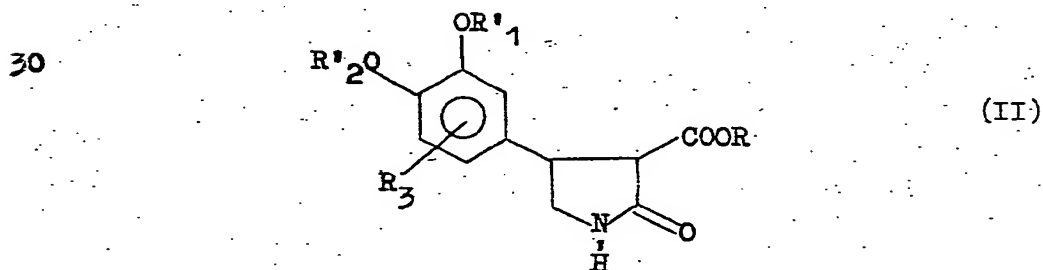
9.- (Ethoxy-3 méthoxy-4 phényl)-4 pyrrolidone-2.

10.- (Propoxy-3 méthoxy-4 phényl)-4 pyrrolidone-2.

11.- (Butoxy-3 méthoxy-4 phényl)-4 pyrrolidone-2.

- 12.- (Hexyloxy-3 méthoxy-4 phényl)-4 pyrrolidone-2.  
13.- (Isopropoxy-3 méthoxy-4 phényl)-4 pyrrolidone-2.  
14.- ([Méthyl-1 propoxy]-3 méthoxy-4 phényl)-4  
pyrrolidone-2.  
5 15.- (Isobutoxy-3 méthoxy-4 phényl)-4 pyrrolidone-2.  
16.- (Allyloxy-3 méthoxy-4 phényl)-4 pyrrolidone-2.  
17.- ([Méthyl-3 butène-2 yloxy]-3 méthoxy-4 phényl)-4  
pyrrolidone-2.  
18.- (Méthoxyméthoxy-3 méthoxy-4 phényl)-4 pyrroli-  
done-2.  
19.- (Diéthylaminocarbonylméthoxy-3 méthoxy-4  
phényl)-4 pyrrolidone-2.  
20.- ([Hydroxy-2 éthoxy]-3 méthoxy-4 phényl)-4  
pyrrolidone-2.  
15 21.- ([Trifluoro-2,2,2 éthoxy]-3 méthoxy-4 phényl)-4  
pyrrolidone-2.  
22.- (Benzyloxy-3 méthoxy-4 phényl)-4 pyrrolidone-2.  
23.- (Phénoxy-3 méthoxy-4 phényl)-4 pyrrolidone-2.  
24.- (Méthoxy-3 éthoxy-4 phényl)-4 pyrrolidone-2.  
20 25.- (Méthoxy-3 butoxy-4 phényl)-4 pyrrolidone-2.  
26.- (Méthoxy-3 diéthylaminocarbonylméthoxy-4  
phényl)-4 pyrrolidone-2.  
27.- (Diméthoxy-3,4 phényl)-4 méthyl-1 pyrrolidone-2.  
28.- Acétyl-1 (diméthoxy-3,4 phényl)-4 pyrrolidone-2.  
25 29.- (Diméthoxy-3,4 phényl)-4 phényl-1 pyrrolidone-2.  
30.- (Diméthoxy-3,4 phényl)-4 pyrrolidine-thione-2.  
31.- (Décyloxy-3 méthoxy-4 phényl)-4 pyrrolidone-2.  
32.- (Octadécyloxy-3 méthoxy-4 phényl)-4 pyrrolidone-2.  
33.- [(Méthyl-2 butyloxy)-3 méthoxy-4 phényl]-4  
pyrrolidone-2.  
30 34.- (Néopentyloxy-3 méthoxy-4 phényl)-4 pyrrolidone-2.  
35.- (Isopentyloxy-3 méthoxy-4 phényl)-4 pyrrolidone-2.  
36.- ([Propyne-2 yloxy]-3 méthoxy-4 phényl)-4  
pyrrolidone-2.  
35 37.- (Cyanométhyloxy-3 méthoxy-4 phényl)-4 pyrroli-  
done-2.  
38.- (Cyclobutyloxy-3 méthoxy-4 phényl)-4 pyrroli-  
done-2.  
40 39.- (Cyclopentyloxy-3 méthoxy-4 phényl)-4 pyrroli-  
done-2.

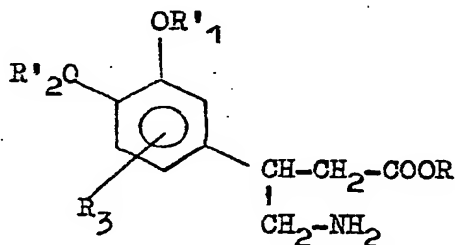
- 40.- (Cyclohexyloxy-3 méthoxy-4 phényl)-4 pyrrolidone-2.
- 41.- [(Méthyl-3 cyclopentyloxy)-3 méthoxy-4 phényl]-4 pyrrolidone-2.
- 42.- [(Méthyl-2 cyclopentyloxy)-3 méthoxy-4 phényl]-4 pyrrolidone-2.
- 43.- [(Tétrahydrothiényl-3 oxy)-3 méthoxy-4 phényl]-4 pyrrolidone-2.
- 44.- [(Tétrahydrofuryl-3 oxy)-3 méthoxy-4 phényl]-4 pyrrolidone-2.
- 45.- (Cyclopropylméthyloxy-3 méthoxy-4 phényl)-4 pyrrolidone-2.
- 46.- (Cyclopentylméthyloxy-3 méthoxy-4 phényl)-4 pyrrolidone-2.
- 47.- ([Oxa-2 cyclopentyloxy]-3 méthoxy-4 phényl)-4 pyrrolidone-2.
- 48.- (Méthallyloxy-3 méthoxy-4 phényl)-4 pyrrolidone-2.
- 49.- (Propynyloxy-4 méthoxy-3 phényl)-4 pyrrolidone-2.
- 50.- (Cyclopentyloxy-4 méthoxy-3 phényl)-4 pyrrolidone-2.
- 51.- (Diéthoxy-3,4 phényl)-4 pyrrolidone-2.
- 52.- (Di-isobutoxy-3,4 phényl)-4 pyrrolidone-2.
- 53.- Procédé de préparation de (polyalcoxy phényl)-4 pyrrolidones-2 selon la revendication 1, procédé caractérisé en ce qu'on saponifie et décarboxyle un ester alkylque d'acide phényl-4 pyrrolidone-2 carboxylique-3 à radical phényle substitué, répondant à la formule générale II



35 dans laquelle R'<sub>1</sub> et R'<sub>2</sub> ont chacun la signification donnée à la revendication 1 respectivement pour R<sub>1</sub> et R<sub>2</sub> ou désignent chacun un atome d'hydrogène, R<sub>3</sub> a la signification donnée à la revendication 1 et R représente un radical alkyle, de préférence

à bas poids moléculaire,  
 on alkyle ou aryle éventuellement des groupes hydroxy libres  
 ( $OR'_1$  ou  $OR'_2$ ), on alkyle, aryle ou acyle éventuellement le  
 groupe imino (NH), on échange éventuellement l'atome d'oxygène  
 5 du groupe carbonyle contre un atome de soufre et, lorsqu'il  
 s'est formé un racémique, on soumet éventuellement ce dernier  
 à un dédoublement en composés optiquement actifs.

54.- Procédé de préparation de (polyalcoxy phényl)-4  
 pyrrolidones-2 selon la revendication 1, procédé caractérisé  
 10 en ce qu'on cyclise, avec enlèvement d'alcool, un phényl-3  
 amino-4 butanoate d'alkyle à radical phényle substitué, répon-  
 dant à la formule générale III

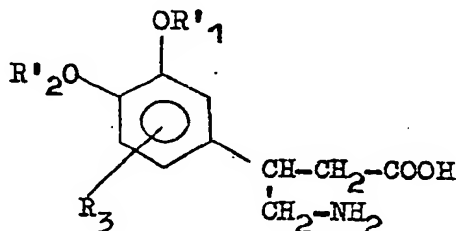


(III)

15

dans laquelle  $R'_1$ ,  $R'_2$ ,  $R_3$  et R ont les significations données  
 à l'une des revendications 1 et 53, ou un sel d'addition formé  
 20 par un tel composé avec un acide,  
 on alkyle ou aryle éventuellement des groupes hydroxy libres  
 ( $OR'_1$  ou  $OR'_2$ ), on alkyle, aryle ou acyle éventuellement le  
 groupe imino (NH), on échange éventuellement l'atome d'oxygène  
 du groupe carbonyle contre un atome de soufre et, lorsqu'il  
 25 s'est formé un racémique, on soumet éventuellement ce dernier  
 à un dédoublement en composés optiquement actifs.

55.- Procédé de préparation de (polyalcoxy phényl)-4  
 pyrrolidones-2 selon la revendication 1, procédé caractérisé  
 en ce qu'on cyclise, avec enlèvement d'eau, un acide phényl-3  
 30 amino-4 butanoïque à radical phényle substitué, répondant à la  
 formule générale IV



(IV)

35

dans laquelle  $R'_1$ ,  $R'_2$  et  $R_3$  ont les significations données à l'une des revendications 1 et 53, ou un sel d'addition d'un tel composé,

5 on alkyle ou aryle éventuellement des groupes hydroxy libres ( $OR'_1$  ou  $OR'_2$ ), on alkyle, aryle ou acyle éventuellement le groupe imino (NH), on échange éventuellement l'atome d'oxygène du groupe carbonyle contre un atome de soufre et, lorsqu'il s'est formé un racémique, on soumet éventuellement ce dernier à un dédoublement en composés optiquement actifs.

10 55.- Médicaments caractérisés en ce qu'ils contiennent au moins un composé selon la revendication 1 ainsi que les supports ordinairement utilisés pour l'application entérale ou parentérale.



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**